

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАФИНЛАР®
капсулы, 50 мг, 75 мг
Глаксо Вэлком С.А., Испания
ООО «Новартис Фармасьютикал Мэньюфектуринг», Словения
Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»), Россия

Изменение № 8

Дата внесения изменения «___» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Объединенные данные по безопасности монотерапии препаратом Тафинлар® получены в результате пяти клинических исследований с участием 578 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми ($\geq 15\%$) нежелательными реакциями (НР) являлись гиперкератоз, головная боль, лихорадка, артралгия, повышенная утомляемость, тошнота, кожные папилломы, алопеция, кожная сыпь и рвота. Безопасность терапии дабрафенибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки оценена в обобщенной популяции 1076 пациентов: 559 пациентов с нерезектабельной или	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Объединенные данные по безопасности монотерапии препаратом Тафинлар® получены в результате пяти клинических исследований с участием 578 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми ($\geq 15\%$) нежелательными реакциями (НР) являлись гиперкератоз, головная боль, лихорадка, артралгия, повышенная утомляемость, тошнота, кожные папилломы, алопеция, кожная сыпь и рвота. Безопасность терапии дабрафенибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки оценена в обобщенной популяции 1076 пациентов: 559 пациентов с нерезектабельной или

Старая редакция	Новая редакция																								
метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600, 435 пациентов, получавших комбинированную адъювантную терапию после полного иссечения меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600, и 82 пациента с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми НР ($\geq 20\%$) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом являлись лихорадка, повышенная утомляемость, тошнота, озноб, головная боль, диарея, рвота, артралгия и кожная сыпь. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$), <i>частота неизвестна</i> (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-оргannого класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшения значимости. Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578)	метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600, 435 пациентов, получавших комбинированную адъювантную терапию после полного иссечения меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600, и 82 пациента с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми НР ($\geq 20\%$) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом являлись лихорадка, повышенная утомляемость, тошнота, озноб, головная боль, диарея, рвота, артралгия и кожная сыпь. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$), <i>частота неизвестна</i> (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-оргannого класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшения значимости. Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578)																								
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> <tr> <td>Папиллома</td><td><i>Очень часто</i></td></tr> <tr> <td>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</td><td><i>Часто</i></td></tr> <tr> <td>Себорейный кератоз</td><td><i>Часто</i></td></tr> <tr> <td>Акрохордон (мягкая бородавка)</td><td><i>Часто</i></td></tr> <tr> <td>Базальноклеточная карцинома</td><td><i>Часто</i></td></tr> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома	<i>Очень часто</i>	Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	<i>Часто</i>	Себорейный кератоз	<i>Часто</i>	Акрохордон (мягкая бородавка)	<i>Часто</i>	Базальноклеточная карцинома	<i>Часто</i>	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> <tr> <td>Папиллома</td><td><i>Очень часто</i></td></tr> <tr> <td>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</td><td><i>Часто</i></td></tr> <tr> <td>Себорейный кератоз</td><td><i>Часто</i></td></tr> <tr> <td>Акрохордон (мягкая бородавка)</td><td><i>Часто</i></td></tr> <tr> <td>Базальноклеточная карцинома</td><td><i>Часто</i></td></tr> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома	<i>Очень часто</i>	Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	<i>Часто</i>	Себорейный кератоз	<i>Часто</i>	Акрохордон (мягкая бородавка)	<i>Часто</i>	Базальноклеточная карцинома	<i>Часто</i>
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)																									
Папиллома	<i>Очень часто</i>																								
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	<i>Часто</i>																								
Себорейный кератоз	<i>Часто</i>																								
Акрохордон (мягкая бородавка)	<i>Часто</i>																								
Базальноклеточная карцинома	<i>Часто</i>																								
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)																									
Папиллома	<i>Очень часто</i>																								
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	<i>Часто</i>																								
Себорейный кератоз	<i>Часто</i>																								
Акрохордон (мягкая бородавка)	<i>Часто</i>																								
Базальноклеточная карцинома	<i>Часто</i>																								

Старая редакция		Новая редакция	
Новый очаг первичной меланомы	Нечасто	Новый очаг первичной меланомы	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы		Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность	Нечасто	Гиперчувствительность	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Снижение аппетита	Очень часто	Снижение аппетита	Очень часто
Гипофосфатемия	Часто	Гипофосфатемия	Часто
Гипергликемия	Часто	Гипергликемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто	Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения со стороны органа зрения	
Увеит	Нечасто	Увеит	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто	Кашель	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто	Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто	Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто	Диарея	Очень часто
Запор	Часто	Запор	Часто
Панкреатит	Нечасто	Панкреатит	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Гиперкератоз	Очень часто	Гиперкератоз	Очень часто
Алопеция	Очень часто	Алопеция	Очень часто
Кожная сыпь	Очень часто	Кожная сыпь	Очень часто
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Очень часто	Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Очень часто
Сухость кожи	Часто	Сухость кожи	Часто
Кожный зуд	Часто	Кожный зуд	Часто
Актинический кератоз	Часто	Актинический кератоз	Часто
Поражение кожи	Часто	Поражение кожи	Часто
Эритема	Часто	Эритема	Часто
Реакции фотосенсибилизации	Часто	Реакции фотосенсибилизации	Часто
Панникулит	Нечасто	Панникулит	Нечасто

Старая редакция		Новая редакция	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Артралгия	Очень часто	Артралгия	Очень часто
Миалгия	Очень часто	Миалгия	Очень часто
Боль в конечностях	Очень часто	Боль в конечностях	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность	Нечасто	Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность	Нечасто
Нефрит	Нечасто	Нефрит	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Лихорадка	Очень часто	Лихорадка	Очень часто
Повышенная утомляемость	Очень часто	Повышенная утомляемость	Очень часто
Озноб	Очень часто	Озноб	Очень часто
Астения	Очень часто	Астения	Очень часто
Гриппоподобное заболевание	Часто	Гриппоподобное заболевание	Часто
Таблица 4. НР при комбинированной терапии дабрафенибом с траметинибом (1076 пациентов)		Таблица 4. НР при комбинированной терапии дабрафенибом с траметинибом (1076 пациентов)	
	Классификация частоты		Классификация частоты
Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекционные и паразитарные заболевания	
Назофарингит	Очень часто	Назофарингит	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Целлюлит	Часто	Целлюлит	Часто
Фолликулит	Часто	Фолликулит	Часто
Паронихия	Часто	Паронихия	Часто
Пустулезная сыпь	Часто	Пустулезная сыпь	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома	Часто	ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома	Часто

Старая редакция		Новая редакция	
Папиллома, в том числе папиллома кожи	Часто	Папиллома, в том числе папиллома кожи	Часто
Себорейный кератоз	Часто	Себорейный кератоз	Часто
Акрохордон (мягкая бородавка)	Нечасто	Акрохордон (мягкая бородавка)	Нечасто
Новый очаг первичной меланомы, в том числе злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома III стадии	Нечасто	Новый очаг первичной меланомы, в том числе злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома III стадии	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения	Часто	Нейтропения	Часто
Анемия	Часто	Анемия	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Тромбоцитопения	Часто
Лейкопения	Часто	Лейкопения	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы		Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность, включая лекарственную гиперчувствительность	Нечасто	Гиперчувствительность, включая лекарственную гиперчувствительность	Нечасто
Нарушения обмена веществ и питания		Нарушения обмена веществ и питания	
Снижение аппетита	Очень часто	Снижение аппетита	Очень часто
Обезвоживание	Часто	Обезвоживание	Часто
Гипонатриемия	Часто	Гипонатриемия	Часто
Гипофосфатемия	Часто	Гипофосфатемия	Часто
Гипергликемия	Часто	Гипергликемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто	Головная боль	Очень часто
Головокружение	Очень часто	Головокружение	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения со стороны органа зрения	
Нечеткость зрения	часто	Нечеткость зрения	часто
Нарушение зрения	часто	Нарушение зрения	часто
Увеит	часто	Увеит	часто
Хориоретинопатия	нечасто	Хориоретинопатия	нечасто
Отслойка сетчатки	нечасто	Отслойка сетчатки	нечасто
Периорбитальный отек	нечасто	Периорбитальный отек	нечасто
Нарушения со стороны сердца		Нарушения со стороны сердца	
Снижение фракции выброса	Часто	Снижение фракции выброса	Часто
Брадикардия	Нечасто	Брадикардия	Нечасто
Миокардит	Частота неизвестна	Миокардит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов		Нарушения со стороны сосудов	

Старая редакция		Новая редакция	
Артериальная гипертензия	<i>Очень часто</i>	Артериальная гипертензия	<i>Очень часто</i>
Кровотечение различной локализации, включая внутримозговые кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом	<i>Очень часто</i>	Кровотечение различной локализации, включая внутримозговые кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом	<i>Очень часто</i>
Артериальная гипотензия	<i>Часто</i>	Артериальная гипотензия	<i>Часто</i>
Лимфатический отек	<i>Часто</i>	Лимфатический отек	<i>Часто</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	<i>Очень часто</i>	Кашель	<i>Очень часто</i>
Одышка	<i>Часто</i>	Одышка	<i>Часто</i>
Пневмонит	<i>Нечасто</i>	Пневмонит	<i>Нечасто</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота	<i>Очень часто</i>	Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота	<i>Очень часто</i>
Запор	<i>Очень часто</i>	Запор	<i>Очень часто</i>
Диарея	<i>Очень часто</i>	Диарея	<i>Очень часто</i>
Тошнота	<i>Очень часто</i>	Тошнота	<i>Очень часто</i>
Рвота	<i>Очень часто</i>	Рвота	<i>Очень часто</i>
Сухость во рту	<i>Часто</i>	Сухость во рту	<i>Часто</i>
Стоматит	<i>Часто</i>	Стоматит	<i>Часто</i>
Панкреатит	<i>Нечасто</i>	Панкреатит	<i>Нечасто</i>
Колит	<i>Нечасто</i>	Колит	<i>Нечасто</i>
Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	<i>Редко</i>	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	<i>Редко</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Сухость кожи	<i>Очень часто</i>	Сухость кожи	<i>Очень часто</i>
Кожный зуд	<i>Очень часто</i>	Кожный зуд	<i>Очень часто</i>
Кожная сыпь	<i>Очень часто</i>	Кожная сыпь	<i>Очень часто</i>
Эритема, включая генерализованную эритему	<i>Очень часто</i>	Эритема, включая генерализованную эритему	<i>Очень часто</i>
Акнеформный дерматит	<i>Часто</i>	Акнеформный дерматит	<i>Часто</i>
Актинический кератоз	<i>Часто</i>	Актинический кератоз	<i>Часто</i>
Ночная потливость	<i>Часто</i>	Ночная потливость	<i>Часто</i>
Гиперкератоз	<i>Часто</i>	Гиперкератоз	<i>Часто</i>
Алопеция	<i>Часто</i>	Алопеция	<i>Часто</i>
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	<i>Часто</i>	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	<i>Часто</i>
Поражение кожи	<i>Часто</i>	Поражение кожи	<i>Часто</i>

Старая редакция		Новая редакция	
Гипергидроз	Часто	Гипергидроз	Часто
Панникулит	Часто	Панникулит	Часто
Поверхностные трещины на коже	Часто	Поверхностные трещины на коже	Часто
Реакции фотосенсибилизации	Часто	Реакции фотосенсибилизации	Часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Артралгия	Очень часто	Артралгия	Очень часто
Миалгия	Очень часто	Миалгия	Очень часто
Боль в конечностях	Очень часто	Боль в конечностях	Очень часто
Мышечный спазм, включая мышечную скованность	Очень часто	Мышечный спазм, включая мышечную скованность	Очень часто
Нарушения со стороны почек		Нарушения со стороны почек	
Почечная недостаточность	Нечасто	Почечная недостаточность	Нечасто
Нефрит	Нечасто	Нефрит	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Повышенная утомляемость	Очень часто	Повышенная утомляемость	Очень часто
Озноб	Очень часто	Озноб	Очень часто
Астения	Очень часто	Астения	Очень часто
Периферический отек	Очень часто	Периферический отек	Очень часто
Лихорадка	Очень часто	Лихорадка	Очень часто
Гриппоподобное заболевание	Очень часто	Гриппоподобное заболевание	Очень часто
Воспаление слизистых оболочек	Часто	Воспаление слизистых оболочек	Часто
Отек лица	Часто	Отек лица	Часто
Лабораторные и инструментальные данные		Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	Часто	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	Часто
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Часто	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Часто
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Часто	Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Часто

Старая редакция	Новая редакция
<u>НР по данным пост-маркетинговых и объединенных клинических исследований</u> Ниже приведены НР, выявленные при применении препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе пост-маркетингового применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – частота неизвестна. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. *далее весь текст раздела приведен без изменений*	<u>НР по данным пост-маркетинговых и объединенных клинических исследований</u> Ниже приведены НР, выявленные при применении препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе пост-маркетингового применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. Нарушения со стороны сердца: атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада) – часто; блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева) – нечасто.

Старая редакция	Новая редакция
	Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛП) – частота неизвестна. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. *далее весь текст раздела приведен без изменений*


Мирошкина А.М.
Специалист по регистрации
ООО «Новартис Фарма»